Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

CHU BICETRE

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre TIBURCE

ne le 25 Juillet 1945 a EVREUX (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LA REGENERATION ENDOMETRIALE APRES L'ARRET DES CONTRACEPTIFS ORAUX NON SEQUENTIELS

President : Mr Jean DE BRUX , Professeur

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante
Paris 5e

Année 1971 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

CHU BICETRE

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre TIBURCE

ne le 25 Juillet 1945 a EVREUX (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

LA REGENERATION ENDOMETRIALE APRES L'ARRET DES CONTRACEPTIFS ORAUX NON SEQUENTIELS

President : Mr Jean DE BRUX , Professeur

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante
Paris 5e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur J. DE BRUX

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse et m'en a inspiré le sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde
et respectueuse reconnaissance.

A Madame M. BORGHETTI

qui m'a guidé tout au long de ce travail.

Je la remercie vivement de son aide constante
et de son amical sollicitude à mon égard.

A mes Parents

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0024

A ma Femme

PLAN

A - Introduction

B - Etude de 41 biopsies d'endomètre

1 - Méthodes, techniques, matériel, limites de l'étude

2 - Observations et résultats

3 - Corrélations anatomo-cliniques

4 - Résumé et conclusions de l'étude personnelle.

C - Etude générale de la régénération endométriale :

1 - Les actions hormonales et l'axe hypothalamo-hypophyso-ovaro-utérin

2 - Réapparition des fonctions hypothalamo-hypophysaires et ovariennes

3 - Régénération endométriale

4 - Remarques sur les aménorrhées après usage des oestro progestatifs.

oOo

- A -

I N T R O D U C T I O N

Le travail qui suit représente l'étude de 42 prélèvements d'endomètre effectuées dans les semaines ou les mois qui ont suivi l'arrêt d'un traitement oestroprogestatif ou progestatif pur, oral et non séquentiel. Les prélèvements étaient faits parfois à titre d'examen systématique, mais ils étaient le plus souvent "orientés", face à une manifestation clinique.

Grace à un questionnaire détaillé adressé aux médecins, nous avons tenté d'augmenter l'intérêt de cette étude par de constants rapprochements anatomo-cliniques.

Si l'action des oestroprogestatifs sur les principaux effecteurs et récepteurs hormonaux sexuels commence à être bien connue, peu d'études ont été faites sur le caractère et la qualité de leur régénération après l'arrêt de l'action stéroïdienne. La plupart des études faites à ce sujet ont été motivées par des manifestations cliniques : une abondante littérature est ainsi consacrée aux régénérations hypophysaires, ovariennes et endométriales chez les femmes aménorrhéiques après l'arrêt d'un traitement contraceptif oral.

Nous avons essayé de préciser les modifications et les divers aspects histologiques des endomètres que ce soit chez la femme présumée saine ou lors des diverses manifestations cliniques pouvant émailler la période qui suit l'arrêt du traitement.

Le rôle que peut jouer chacun des facteurs suivants dans la qualité de la régénération sera étudié :

- l'âge de la femme,
- les antécédents gynéco-hormonaux,
- la composition du médicament,

- la durée du traitement,
- le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement.

On s'attachera à préciser les rapports existants entre la régénération endométriale et certaines complications post-thérapeutiques telles les troubles des cycles et des règles.

Deux points seront évoqués :

- l'aptitude à une nouvelle grossesse après l'arrêt d'un traitement par oestroprogestatif, la biopsie d'endomètre est en effet un argument supplémentaire mais non formel pour porter le diagnostic de l'ovulation; elle permet aussi d'apprécier la qualité de la muqueuse où va nider l'oeuf.

- la recherche de cancers endométriaux ou de dystrophies majeures. Disons d'emblée que nous n'en avons pas trouvé.

Une première partie est consacrée aux résultats des recherches personnelles : la classification des diverses variétés d'endomètres rencontrés constitue la base de ce travail.

Une deuxième partie rappelle les observations publiées par de nombreux auteurs et chaque point est discuté et comparé face à nos propres résultats.

oOo

- B -

ETUDE DE QUARANTE ET UNE BIOPSIE D'ENDOMETRE

I - METHODES

a) - Matériel :

Nous avions disposé à l'origine de 75 biopsies d'endomètre, étiquetées "après arrêt des oestroprogestatifs", recueillies en 1970 et pendant le premier semestre de l'année 1971.

b) - Ages

La répartition des âges passe par 3 'sommets" :

- de 20 à 25 ans
- de 30 à 35 ans
- de 46 à 50 ans.

Il serait intéressant de savoir si ces 3 périodes de pointe sont celles où la consommation des oestroprogestatifs est la plus grande, où si la fréquence des biopsies orientées augmente seule.

c) - Conduite de l'enquête :

Pour chaque biopsie, une fiche de demande de renseignements complémentaires a été adressée au médecin traitant, presque toujours un gynécologue qualifié.

Les renseignements demandés étaient les suivants :

- âge de la malade,
- nature du composé oestroprogestatif,
- durée du traitement;
- délai écoulé entre l'arrêt du traitement et la biopsie,
- motif du traitement (contraception, métrorragie, etc...)
- motif de la biopsie,

- antécédents pathologiques,
- durée, caractère des cycles et des règles avant et après le traitement.

34 biopsies n'ont pu être finalement étudiées :
- soit parce que les médecins n'ont pas répondu (15)
- soit parce que les renseignements fournis étaient incomplets,
- soit enfin parce qu'un autre traitement susceptible de modifier les caractères de la régénération avaient été entrepris après l'arrêt de l'oestroprogestatif (oestrogènes, gonadotrophines chorioniques, cyclofénil, etc....)

Nous avons donc finalement examiné 41 biopsie. Dater le jour de la biopsie par rapport au début du cycle n'a pas toujours été simple, notamment lors des métrorragies.

II - TECHNIQUES

Les biopsies ou les fragments de tissu sont fixés à la solution de Bouin

Elles sont colorées à l'hémalun éosine

Elles ont toutes été l'objet d'une interprétation initiale suivie d'un double contrôle à l'aveugle.

III - LIMITE DE L'ETUDE

Les biopsies ont été recueillies dans la Région parisienne. Pour la majorité (36 cas sur 41), il s'agit de prélèvements justifiés par une manifestation clinique.

Une présélection des cas pathologiques est donc déjà établie par un clinicien. Cette étude ne peut donc refléter l'état de l'endomètre après arrêt des oestroprogestatifs chez toutes les femmes.

En outre, le nombre relativement faible des biopsies lui ote tout caractère statistique.

IV - REMARQUES CONCERNANT LA COMPOSITION DES OESTROPROGESTATIFS

Aucune patiente ne prenait de contraceptifs hormonal injectable ou séquentiel. Si tous les stéroïdes de synthèse étudiés ont des propriétés contraceptives, certains sont des progestatifs purs : Norluten, Nacényl. Tous n'ont d'ailleurs pas été donnés dans un but contraceptif tel le Norluten, prescrit six fois pour combattre des métrorragies.

Le fait que les oestrogènes soient généralement inclus dans la composition des contraceptifs oraux à nettement compliqué les interprétations biologiques et histologiques.

Ce problème est d'autant plus ardu que certains progestagènes ont une activité oestrogénique ou anti oestrogénique inhérente ou même quelquefois double, enfin les catabolites des progestagènes peuvent avoir des actions anti-oestrogéniques.

Pour éviter la fastidieuse répétition de la composition chimique des produits cités presque à chaque ligne, nous avons conservé les édnominations commerciales. Le tableau donne la composition de ces oestroprogestatifs.

oOo

d) - Contraceptifs oraux cités et progestatifs :

	PROGESTATIFS	OESTROGENES
ACONCEPT	Acétate de chlormadinone 3 mg	Mestranol 0,1 mg
ANOVLAR 21	Acétate de Norethyndione 4 mg	Ethynil oestradiol 0,05 mg
LYNDIOL	Lynestrénol 5 mg	Mestranol 0,15 mg
LYNDIOL 2,5	Lynestrenol 2,5 mg	Mestranol 0,07 mg
MILLI ANOVLAR	Acétate de Norethindione	Ethynil oestradiol 0,05 mg
NORACYCLINE	Lynestrenol 2,5 mg	Mestranol 0,075 mg
NORLUTEN	Norethysterone 5 mg	
OVARIOSTAT	Linestrenol 2,5 mg	Mestranol 0,075 mg
OVULENE	Diacétate d'éthynodiol 1 mg	Ethynil oestradiol 0,05 mg
PLANOR	Norgestriénone 2 mg	Ethynil oestradiol 0,05 mg
STEDIRIL	Norgestrel 0,5 mg	Ethynil oestradiol 0,05 mg

OBSERVATIONS ET RESULTATS

Pour chaque malade seront rappelés, dans l'ordre :

- un numéro d'ordre,
- l'âge
- la durée du traitement (Dur.)
- le nom de l'oestroprogestatif
- le temps écoulé entre l'arrêt du traitement et la biopsie (interruption = int.)
- le jour du cycle ou a été effectuée la biopsie (B.E.)
- le motif du prélèvement (M.P.)

Chaque prélèvement endométrial a été étudié et décrit méthodiquement. Les critères histologiques suivants étaient retenus :

- l'épaisseur et la trophicité de l'endomètre
- l'épithélium glandulaire : caractères des tubes glandulaires, leur nombre, la régularité de leur disposition, leur forme, leur épaisseur.

La forme et la surface de la lumière des tubes.

La présence éventuelle d'invaginations ou d'épines conjonctives.

Les caractères cellulaires : les noyaux uni ou pseudostratifiés, l'existence et la fréquence des mitoses. L'étude des vacuoles cytoplasmiques : leur nombre et leur position basale ou apicale, leur volume.

Le stroma réticulaire ou fibroblastique.

Outre la densité cellulaire, on étudie l'importance de l'oedème, de la congestion, la présence de lymphatiques et d'artérioles spiralées.

Au terme de cette étude, nous avons pu classer ces 41 prélèvements endométriaux :

a) - Endomètres sensiblement normaux pour la date du cycle :

	Age	Dur.	O.P.	Int	B.E.	Motif du prélèvement
1	35	1 an	Ovariostat	3 mois	14e jour	Dépistage
2	31	10 mois	Stédiril	8 mois	21e jour	Contrôle
3	24	8 mois	inconnu	2 mois	20e jour	Pollakiménorrhée

Ainsi sur 41 biopsies, 3 seulement montrent un endomètre normal.

Or il est intéressant de remarquer que les conditions les plus favorables paraissent réunies dans ces 3 cas :

- absence d'antécédent gynéco-hormonal pathologique,
- ces femmes sont en pleine activité génitale,
- les biopsies sont tardives, 2,3 et 8 mois après l'arrêt du traitement,
- les durées des traitements sont inférieures ou égales à 1 an
- les manifestations cliniques justifiant la biopsie sont nulles (cas 1 et 2) ou réduites (cas 3). Dans ce dernier cas, les cycles qui duraient 28 jours avant le traitement sont à présent plus courts : 25 jours.

Ainsi, l'absence ou la bénignité de le manifestation clinique induisant la biopsie, la durée modérée du traitement, le prélèvement tardif, l'absence d'antécédents, les âges des malades sont autant de facteurs favorables pouvant expliquer la régénération satisfaisanteede l'endomètre.

b) -

b) - Endomètres sensiblement normaux mais subissant un retard secrétoire discret discret :

	Age	Dur.	O.P.	Int.	B.E.	Asp. Histol.	Retard
4	21	18 mois	Stédiril	25 jours	23e j.	20e jour	3 jours
5	22	36 mois	Ovulène	27 jours	25e j.	21e jour	4 jours
6	23	18 mois	Millianovlar	32 jours	30e j.	25e jour	5 jours
7	25	12 mois	Stédiril	32 jours	24e j.	16e jour	8 jours
8	26	7 mois	variés	92 jours	26e j.	17ejour	9 jours
9	29	6 mois	Norbuten	23 jours	21e jour	16e jcur	5 jours
10	30	7 mois	Stédiril	24 jours	21e jour	18e jour	3 jours
11	40	3 mois	Norluten	55 jours	23e jour	21e jour	2 jours

Ce retard secrétoire peut être dû soit à la sécrétion d'un corps jaune lente à se faire malgré une ovulation chronologiquement normale, soit encore à un retard ovulatoire simple. Nous verrons d'ailleurs que le retard ovulatoire est un phénomène banal dans les premiers cycles suivant l'arrêt d'un traitement oestroprogestatif.

Les biopsies sont demandées pour la plupart, dans un but de "contrôle avant de commencer une grossesse" ou de dépistage. (n°4,5,6,7,10,. Deux malades (9,10) ont reçu du Norluten pour combattre des métrorragies, qui ont d'ailleurs résisté à ce progestatif. Une seule malade (n°8) a vu survenir une irrégularité menstruelle, justifiant la biopsie.

La précocité des prélèvements est à souligner; elles sont faites dans tous les cas sauf un (3 cycles) deux cycles au plus après l'arrêt du traitement.

A ce retard,peut s'ajouter une discrète atypie sécrétoire. Dans ces cas là, il existe toujours une anomalie clinique associée.

c) - Endomètres au stade sécrétoire, chez des femmes n'ayant pas de règles depuis au moins 2 cycles :

	Age	Durée	O. P.	Int.	Aspect histolog.
12	22	--	---	--	19e jour
13	28	8 mois	Norluten	4 mois	23e jour
14	29	4 ans	Ovulène	2 mois 1/2	22e jour
15	31	3 mois	Lyndiol	2 mois 1/2	21e jour

La traduction clinique est univoque : c'est l'aménorrhée. S'agit-il :

a) - d'endomètres constamment sécrétoires, sans que la menstruation puisse survenir. On pourrait alors parler de "stade" ou retard sécrétoire prolongé. Des biopsies répétées seraient nécessaires pour établir ceci.

b) - d'endomètres du 1er cycle menstruel complet survenant après l'arrêt du traitement.

Nous ne savons donc pas si les femmes présentant un tel endomètre ont évolué vers la menstruation normale ou vers la poursuite de l'aménorrhée.

Les éléments défavorables notés dans cette série sont :

- un antécédent de cycles irréguliers (n°1)
- des antécédents de troubles psychiques graves (n°3)
- sur plus de quarante biopsies, seulement deux ont été faites après usage du Lyndiol, et chaque fois pour une aménorrhée, dont la malade n°2. Peut-on incriminer cet oestroprogestatif qui, on le sait, entraîne une atrophie endométriale par thérapeutique volontiers très importante (Yaneva), est d'ailleurs souvent responsable d'aménorrhées sous oestroprogestatifs.

L'âge des malades, la durée du traitement semblent enfin ne pas intervenir.

d) - Endomètres sécrétonés atypiques :

	Age	Durée	O.P.	Int.	B.E.
16	22	6 mois	Norluten	2 mois	? (métrorragies)
17	31	24 mois	Métrulène	24 mois	? (métrorragies)
18	35	36 mois	Millianovlar	4 mois	26e jour
19	36	2 mois	Norluten	24 jours	22e jour
20	37	2 mois	Planor	20 jours	18e jour
21	37	36 mois	Anovlar 21	3 mois	25e jour

Ce sont des endomètres présentant des signes de stimulation oestrogénique et lutéinique mais l'incoordination est complète et il est impossible de dater de tels endomètres. Dans notre série le déséquilibre est manifeste.

Les fragments d'endomètre sont peu épais et témoignent d'un caractère hypotrophique indiscutable. On rencontre des tubes glandulaires distendus, ondulants avec des épines conjonctives et une charge sécrétoire médiocre à la partie apicale des cellules ou en voie d'expulsion dans la lumière. Dans un cas, les cellules témoignent même d'une action lutéale en voie d'épuisement : les noyaux apparaissent un peu volumineux et boursoufflés. Le stroma est peuplé de cellules réticulaires, la substance fondamentale est un peu oedémateuse, les artérioles spiralées sont rares ou absentes. En fait, on pourrait multiplier les descriptions d' endomètres sécrétoires atypiques. Les aspects sont variables : si le déficit oestrogénique est constant, la stimulation lutéale est insuffisante ou normale.

Ici les endomètres sont toujours plus ou moins hypotrophiques par déficit oestrogénique supposé, mais tout endomètre sécrétoire atypique n'est pas forcément hypotrophique.

La biopsie a été constamment motivée par une manifestation clinique : il ne s'agit plus ici de "dépistage" ou de "contrôle" :

- métrorragies rebelles au traitement progestatif (16 et 19) et il est possible que dans ces cas, le caractère dystrophique soit antérieur au traitement.

- douleur à la mobilisation de l'utérus (n°21) ovaires sensibles (n°18).

- le malade n°20 présente des métrorragies après arrêt du traitement et les antécédents sont lourds : stérilité secondaire post-infectieuse, endométriose des ligaments utéro sacrés.....

De même la malade n°17 souffre de métrorragies remontant à l'arrêt du traitement par progestatifs, il y a plus de 2 ans. Cette multipare n'a aucun antécédent suspect. Aucun facteur défavorable n'est retrouvé. On ne peut que supposer une sensibilité particulière à la prise des progestatifs : action lutéale moyenne hypotrophie modérée, déficit relatif à la stimulation oestrogénique sans doute en rapport avec une inhibition hypothalamo-hypophysaire.

Il n'y a pas d'âge extrême, cependant dans quatre cas sur les six, les malades ont de 35 à 37 ans et cinq sur les six ont plus de 30 ans.

Là encore, aucune relation n'a pu être faite entre l'aspect histologique et la nature ou la durée du traitement.

L'endomètre sécrétoire atypique se retrouve donc chez les femmes présentant des troubles cliniques variés, mais constants, dans la deuxième moitié de leur vie génitale. Le déséquilibre oestroprogestatif atteint des degrés variables et les images diffèrent grandement d'une malade à l'autre. Les seuls aspects constants sont l'insuffisance oestrogénique, l'hypotrophie modérée, l'impossibilité de dater cet endomètre sécrétoire.

e) - Dystrophie :

1 - cas :

22 - 30 ans, toutes sortes de pilules prises pendant quatre ans et demi.

Traitement arrêté il y a 23 jours à la suite de troubles dysménorrhéiques.

La biopsie est faite au 21e jour du cycle.

Il n'y a aucun antécédent notable.

L'examen révèle une hypotrophie modérée, les tubes glandulaires sont irrégulièrement répartis, les lumières sont dilatées. Il existe de nombreuses invaginations, sans épine conjonctive.

Les mitoses de l'épithélium sont fréquentes, les noyaux sont denses et légèrement stratifiés.

Il existe de petites vacuoles basales cytoplasmiques, le stroma est réticulaire, lâc he, un oedème interstitiel est net. Il y a de rares lymphocytes et absence d'artériole spiralée différenciée.

Le stroma lâche, les plages d'oedème, la répartition irrégulière, et la distension des tubes glandulaires, la faible charge sécrétoire révèlent une dysharmonie nette. En d'autres circonstances, les dosages hormonaux ont pu montrer qu'un tel aspect dystrophique est le témoin d'un épuisement du corps jaune après quelques jours d'un fonctionnement normal.

f) - Stimulation oestrogénique isolée :

Stimulation très faible, hypotrophie très nette :

	Age	Durée	O.P.	Int.	B.E.
23	23	12 mois	Noracycline	7 mois	Aménorrhée
24	23	4 mois	Stédiril	2 m 1/2	28e jour
25	32	9 mois	Anovlar	4 mois	19e jour
26	35	36 mois	Anovlar	40 jours	37e jour
27	49	48 mois	o.p. variés	2 mois	24e jour

Il s'agit d'endomètres très hypotrophiques, presque quiescents. La stimulation oestrogénique est extrêmement faible : l'épithélium est d'apparence pluristratifiée avec deci delà quelques figures de mitose. Le stroma cytogène est généralement dense et tassé. Il est fait de fibrocytes avec dépôts de fibres de collagène.

Stimulation oestrogénique sub normale mais isolée :

	Age	Durée	O.P.	Int.	B.E.
28	21	22 mois	Stédiril	24e jour	22e jour
29	25	24 mois	Ovulène	12 mois	26e jour
30	27	12 mois	Millianovlar	5 mois	25e jour
31	36	60 mois	Stédiril	35 jours	33e jour
32	36	22 mois	Stédiril	24 jours	22 jour
33	45	24 mois	Stédiril	3 mois	Aménorrhée

Les fragments examinés demeurent hypotrophiques. Les tubes glandulaires sont irrégulièrement répartis, de tailles diverses. Ils sont tous bordés d'un épithélium pluristratifié, comportant de nombreuses figures de mitose mais sans image d'action lutéale.

L'aspect est donc celui d'un endomètre témoignant d'une stimulation oestrogénique satisfaisante. Il n'y a aucun signe sécrétoire.

Stimulation oestrogénique isolée, prolongée et importante :

	Age	Durée	O.P.	Int.	B.E.
34	23	22 mois	Ovariostat	2 mois	Aménorrhée
35	47	12 mois	Norluten	6 mois	? (métrorragies)
36	50	24 mois	Lyndiol	2 mois	Aménorrhée

La trophicité est satisfaisante. Les tubes glandulaires subissent une certaine distension. L'épithélium glandulaire montre une pluristratification, les mitoses sont nombreuses. Le stroma est dense, richement peuplé de cellules réticulaires.

Il existe donc un certain degré d'hyperplasie : la stimulation oestrogénique s'est poursuivie après la date présumée de l'ovulation. L'insuffisance lutéale est complète.

Analyse :

Cliniquement, s'observent avant tout :

- des troubles des règles (hypo-oligo-spanioménorrhées)
- des métrorragies rebelles au traitement ou conséquences de celui-ci,
- des aménorrhées.

Toutes les femmes en âge de ménopause appartiennent à ce groupe (sauf une qui a un endomètre quiescent).

Les antécédents gynéco-hormonaux sont nombreux :

- hypo oligo spanioménorrhée : 4 cas
- fibromatose utérine : 1 cas
- suspicion d'un syndrome de Stein Leventhal, réveillé par la prise d'oestroprogestatifs..
- hyperandrogénie clinique et biologique : 1 cas
- métrorragies (per ménopausique) : 1 cas

Soit plus de la moitié des malades.

Cependant, là encore, certaines malades (26, 36, 33, 32) n'ont aucun élément défavorable. Tout au plus, note-t-on dans ces cas :

- la précocité des biopsies : de 18 à 64 jours après l'arrêt du traitement
- la durée prolongée des traitements : 3 à 5 ans.

La stimulation oestrogénique isolée est donc un aspect que l'on observe chez les femmes péri-ménopausiques avant tout. Cet aspect regroupe aussi la plupart des femmes présentant des oligo spanioménorrhées dans leurs antécédents, ainsi,que des troubles hormonaux de type hyperandrogénique semble-t-il.

Elle est cliniquement constamment associée à des retards de règles, des aménorrhées, des métrorragies, des troubles des règles.

Endomètres quiescents :

	Age	Durée	O.P.	Int.	B.E.
37	26	30 mois	Ovulène	12 jours	Aménorrhée
38	25	12 mois	Ovariostat	12 mois	Aménorrhée
39	29	36 mois	Anovlar	6 mois	Aménorrhée
40	29	36 mois	Aconcept	4 mois	Aménorrhée
41	52	3 mois	Stédiril	2 mois	Métrorragies

Les fragments examinés sont généralement isolée, minuscules.

L'hypotrophie majeure est la règle. Les glandes sont étroites, arrondies ou rectilignes, espacées. L'épithélium est formé de cellules cubo-cylindriques, à noyaux denses, non mitotiques. Le cytoplasme est basophile et non vacuolisé. Le stroma cytogène peuplé de cellules reticulaires et de fibroblastes tassés montre des lacunes capillaires congestives et quelques éléments lymphocytaires, et pas d'artérole spiralée.

Lambeaux hypotrophiques voire atrophiques, tubes glandulaires rares, petits réguliers, à l'épithélium de bordure quiescent, stroma fibroblastique caractérisent donc ces endomètres.

Analyse :

Dans tous les cas, les antécédents sont lourds :

La malade n° 1 présentait depuis longtemps un état dépressif majeur récemment aggravé par des problèmes conjugaux...

On note de surcroit l'existence d'une hypothermie.

N'y avait-il pas là une insuffisance hypophysaire ?

La malade n°2 est la plus âgée de notré série : 52 ans et souffrait d'irrégularité menstruelle depuis plus de 2 ans. L'atrophie constatée serait en somme physiologique et la prise de l'oestroprogestatif (Stédiril) pendant 3 mois a transformé les irrégularités menstruelles en un état métrorragique plus ou moins permanent.

La malade n° 3 bien que jeune, a vu survenir depuis 4 ans à la suite d'une 3e grossesse, une spanioménorrhée par déséquilibre oestro progestatif la fonction lutéale étant très retardée.

La prescription d'oestro progestatifs a transformé la clinique : la malade est à présent aménorrhéique depuis l'arrêt du traitement (6 mois).

La malade n° 4 présentait une aménorrhée sous oestroprogestatifs et la biopsie est faite précocement (12e jour) après l'arrêt du traitement, mais des signes de régénération devaient déjà s'observer.

La malade n° 5 souffre d'une aménorrhée sous pilule (1 an) et après pilule (1 an) mais le terrain est franchement pathologique : troubles psychiques majeurs.

Ces deux dernières observations n'encouragent guère à poursuivre le traitement lorsqu'une aménorrhée survient au cours de celui-ci.

Si les antécédents notés sont lourds, les manifestations cliniques justifiant la biopsie, le sont aussi : 4 aménorrhées, 1 métrorragie (la femme post-ménopausique).

Mise à part la malade de 52 ans, l'âge ne semble jouer aucun rôle. La nature du composé oestro progestatif non plus.

Les endomètres atrophiques se voient donc soit chez la femme relativement âgée, soit chez des femmes présentant des antécédents gynéco-hormonaux ou psychiques lourds et, dans notre série, chez des femmes souffrant d'une aménorrhée sous progestatifs.

Là encore, la durée du traitement, la nature du composé, oestro progestatif ne semblent pas entrer en ligne de compte.

III - CORRESLATIONS ANATOMO-CLINIQUES

a) - Endomètres de femmes cliniquement saines :

Certaines biopsies n'ont été demandées que dans des buts de "dépistage" contrôle avant de débuter une grossesse "systématique" etc....

Ces biopsies demandées par principe, chez des femmes ne présentant pas d'anomalie clinique, sont intéressantes car elles reflètent le mieux l'état de régénération endométriale chez la femme normale.

Une seule de ces femmes présentait un antécédent d'hypoligomeurrhée (n°3)

1er cycle après l'arrêt du traitement :

1 - retard sécrétoire simple (2 jours)
2 - retard sécrétoire simple (5 jours)
3 - retard sécrétoire simple (4 jours)
4 - retard sécrétoire simple (3 jours)
5 - Stimulation oestrogénique isolée (biopsie au 23e jour)

2e cycle après l'arrêt du traitement :

6 - endomètre normal,
7 - retard sécrétoire simple.

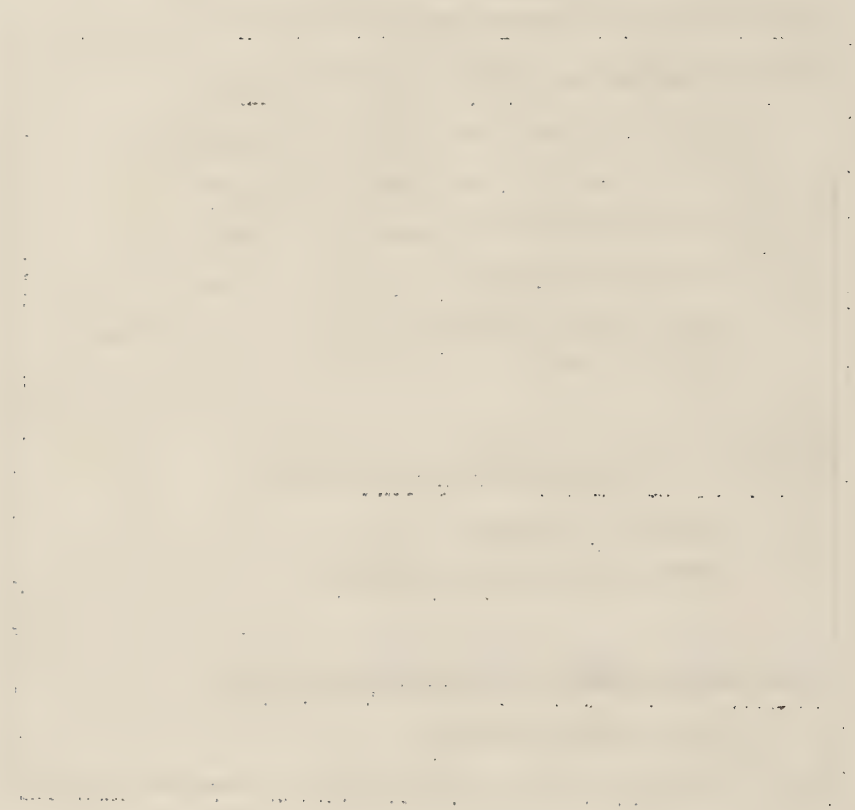
3e cycle après l'arrêt du traitement :

8 - strictement normal.

On arrive ainsi aux mêmes conclusions que les diverses études qui s'efforçaient de décrire la régénération de l'endomètre normal après arrêt des oestroprogestatifs : le retard sécrétoire simple est l'éventualité la plus fréquente au 1er cycle. L'endomètre strictement normal s'observe dès le 2e cycle (10,30)

b) - Ménopause :

1 - 49 a.	4 ans d'oestroprogestatifs variés pris au premier cycle : apparition de métrorragies	Stimulation oestrogénique,isolée,très faible
2 - 47 a.	1 an de Norluten pour métrorragies.Puis 6 mois de métrorragies	Stimul-oestrogénique isolée, plutôt forte
3 - 45 a.	2 ans de Stédiril,puis 3 mois d'aménorrhée (antéc. de spanioménorrhée)	Stimulation oestrogénique,isolée,plutôt faible
4 - 50 a.	2 ans de Lyndiol,puis 2 m. d'aménorrhée	Stimulat.oestrogéniq. prolongée,plutôt forte
5 - 52 a.	3 m.de Stédiril;puis 2 m.de métrorrag. (irég. menstruelle depuis 2 ans)	Endomètre quiescent Pas de stimulat.oest.



On observe donc un aspect de stimulation oestrogénique prolongée, d'intensité variable et un aspect d'endomètre quiescent pour la plus âgée de ces femmes. Jamais de signe sécrétoire.

Ce que l'on observe est finalement peu différence des tableaux réalisés par des femmes qui n'avaient pas subi de traitement.

La responsabilité de l'oestroprogestatif est difficile ici à mettre en évidence.

c) - Métrorragies survenant après l'arrêt du traitement :

1 - 37 a.	2 mois de Planor, Métrorragies depuis l'arrêt (20 jours)	Sécrétoire atypique
2 - 31 ans	2 ans de Métrulène, métrorragies depuis l'arrêt (2 mois)	Sécrétoire atypique
3 - 49 a.	4 ans d'oestro;progestatif, variés, Métrorragies depuis l'arrêt (2 mois)	Stimulation oestrog. isolée,très faible
4 - 36 a.	5 ans de Stédiril,métrorragies depuis l'arrêt (18 jours)	Stimulation oestrog. isolée,moyenne
5 - 32 ans	9 mois d'Anovlar,Métrorragies depuis l'arrêt (4 mois)	Stimulation oestrog. isolée,très faible
6 - 36 ans	Métrorragies depuis l'arrêt (35 jours)	Stimulation oestrog. isolée,moyenne
7 - 52 ans	3 mois de Stédiril, métrorragies depuis l'arrêt (2 mois)	Endomètre quiescent

On observe donc 3 types d'images endométriales :

- sécrétoire atypique,
- stimulation oestrogénique isolée. Le stimulus oestrogénique est trop faible pour entraîner la croissance endométriale nécessaire à l'arrêt de l'hémorragie. ces aspects s'observent également chez la jeune fille et chez la femme pré ménopausique.
- endomètre abrasé par des hémorragies atrophique.

Rôle de l'âge : les malades 3 et 7 sont d'âge péri-ménopausique.

Rôle des antécédents :

- n° 1 : stérilité secondaire post-infectieuse,
  endométriose des ligaments utéro sacrés,
- n° 5 : utérus fibromateux.

Rien n'explique pour l'instant la survenue des métrorragies chez les malades 2,4,6.

La nature du composé oestroprogestatif, la durée du traitement n'interviennent pas.

d) - Métrorragies traitées par le Norluten et récidivant à l'arrêt du traitement :

Les femmes traitées par le Norluten sont au nombre de 5. Le diagnostic envisagé par le clinicien était chaque fois "endométrite" ou "polypose".

29 ans	6 mois de Norluten	Cessé depuis 23 jours	Retard sécrétoire simple
40 ans	3 mois de Norluten	Cessé depuis 15 jours	Retard sécrétoire simple
36 ans	2 mois de Norluten	Cessé depuis 24 jours	Sécrétoire atypique
22 ans	6 mois de Norluten	Cessé depuis 2 mois	Sécrétoire atypique
47 ans	1 an de Norluten	Cessé depuis 6 mois	Stimulation oestrogénique isolée, plutôt forte.

e) - Aménorrhées :

Age	Antécédents	Durée de l'am.	Aspect observé
28	Cycles irréguliers	4 mois	Stade sécrétoire
34	Normaux (après Lyndiol)	2 mois	Stade sécrétoire
22a	Inconnus	3 mois	Stade sécrétoire
29a	Troubles psychiques graves	2 mois 1/2	Stade sécrétoire
30 a	spanioménorrhée	3 mois	Stimulation oestrogénique isolée
50 a	Normaux (après Lyndiol)	2 mois	Stimulation oestrogénique isolée
23 a	Hyperandrogénisme clinique et biologique	7 mois	Stimulation oestrogénique isolée
29 a	Insuffisance hypophys probable (dépression, hypothermie)	4 mois	Endomètre quiescent
29 a	Spanioménorrhée	6 mois	Endomètre quiescent
25 a	Troubles psychiques graves	1 an	Endomètre quiescent

Ce tableau nous permet de tirer une double conclusion :

1 - L'endomètre peut :

- avoir un aspect normal mais les règles ne surviennent pas : stade prolongé ,
- être bloqué au stade prolifératif
- être quiescent. Réciproquement, les endomètres (quiescents) des 2 femmes présentant un e aménorrhée sous oestroprogestatif continuent à l'être après l'arrêt du produit.

La durée du traitement ne paraissait pas en cause, ainsi que la nature de l'oestroprogestatif.

2 - 7 fois sur 10, il existe des antécédents suspects :

- troubles du cycle : 3 cas
- hormonaux : 2 cas (1 hyperandrogénie, 1 insuffisance hypophysaire)
- psychiques : 2 cas

f) - Troubles des cycles et des règles dans les antécédents :

Antécédents	Age	Aspect histolog.	Clinique après l'arrêt.
1 - cycles irrég.	21 a	retard sécrétoire simple, de 3 j.	normal (biopsie faite au 1er cycle, seulement après arrêt) donc, non utilisable
2 - cycles irrég.	28 a	Stade sécrétoire	aménorrhée de 4 m. au moins
3 - Spanioménorrhée	25 a	Stimul-oestr. isolée	hypo-oligo-spanioménorrhée (diag. évoqué : ébauche de syndr. de Stein Leventhel réveillé par prise d'oestro-progestatif)
4 - Spanioménorrhée les 2 années précédant le traitement	45 a	Stimul oestro. isolée	Aménorrhée de 3 mois au moins (péri-ménopause)
5 - Hypo-oligoménorrhée ancienne	27 a	Stimul oestr. isolée	Réapparition de l'hypo-oligo spénioménorrhée
6 - Spanioménorrhée	23 a	Stimul oestr. isolée	Hypoménorrhée
7 - irrégularité menstruelle depuis 2 ans	52 a	Quiescent	Métrorragies depuis 2 mois (péri ménopause)
8 - Spanioménorrhée ancienne et transitoire	28 a	Quiescent	Aménorrhée de 6 mois

La seule femme ne montrant pas d'anomalie clinique (n°1) a été vue trop tôt (25 jours après l'arret du traitement) et on ne peut évidemment connaître ses nouveaux cycles.

- 2 femmes 45 ans et 52 ans semblent être en ménopause. Il ne semble pas que les oestroprogestatifs aient modifié l'évolution naturelle : l'aspect quiescent observé est bien celui de la post-ménopause (biopsies faites 6 mois et 2 ans après l'arrêt du traitement).

- les cas 2,3,5,6, et 8 reflètent par contre la situation des femmes en pleine activité génitale. Dans tous les cas, une anomalie fonctionnelle ancienne ou non réapparaît ou est aggravée après l'arret du traitement.

Ainsi l'existence de troubles du cycle ou des règles dans les antécédents est constamment suivie dans notre série d'une réapparition voire d'une aggravation (aménorrhée) après arrêt d'un traitement oestroprogestatif.

IV - RESUME - CONCLUSION DE L'ETUDE PERSONNELLE

Quarante et une biopsies endométriales ont été effectuées de 12 jours à 2 ans après l'arrêt d'un traitement contraceptif oral.

Les femmes ainsi examinées appartiennent à lacclientèle (privée et prenaient soit un composé d'oestro progestatif dans un but contraceptif, soit un progestatif pur pour combattre les métrorragies.

L'éventail des âges s'étend de 21 à 52 ans. La durée des traitements varie de quelques mois à plusieurs années.

Il ne s'agit pas d'une étude systématique des endomètres après arrêt du traitement, les biopsies sont les plus souvent justifiées par une manifestation clinique, une complication :

- aménorrhée : 14 cas
- métrorragies :
  - postérieures au traitement : 7 cas
  - rebelles au traitement : 5 cas
- troubles des règles :
  - hypo oligo spanilménorrhée : 5 cas
- syndromes douloureux pelviens : 3 cas
- dépistage, "systématique" et "contrôle avant de débuter une grossesse : 8 cas

On s'est efforcé :

1 - de classer les divers aspects histologiques observés

2 - de mettre en valeur l'influence éventuelle de l'âge, de la durée du traitement, de la nature du composé oestroprogestatif, du délai entre l'arrêt du traitement et la biopsie,

3 - d'établir des corrélations anatomo-clinique tant par l'étude des manifestations cliniques justifiant la biopsie, que par l'examen des antécédents gynéco-hormonaux.

CONCLUSIONS

I - Classification histologique :

A - Endomètres sécrétoires :

1 - normaux pour la date du cycle (3 cas)

2 - retard sécrétoire simple inférieur à 8 jours (8 cas)

3 - "Stade" sécrétoire prolongé, supérieur à 2 mois (4 cas)

4 - Sécrétoire atypique (6 cas)

5 - Endomètre dystrophique (1 cas).

B - Endomètres uniquement prolifératifs (14 cas)

1 - Stimulation oestrogénique très faible, isolée

2 - Stimulation oestrogénique satisfaisante, mais isolée,

3 - Stimulation oestrogénique importante mais isolée.

C - Endomètres quiescents (5 cas).

II - Influences de différents facteurs :

1 - l'Age :

- les femmes péri ménopausiques (45 - 52 ans) ont un aspect endométrial évidemment spécial : stimulation oestrogénique isolée, voire endomètre quiescent pour la plus âgée d'entre elles.

- l'aspect dit "sécrétoire atypique" semble s'observer avec prédilection chez les femmes âgées de 35 à 37 ans.

- par ailleurs, l'âge ne semble avoir aucune influence sur l'aspect histologique.

2 - La nature du composé oestroprogestatif :

Il n'apparaît aucune relation. Les progestatifs "lourds" ou "légers" se retrouvent à tous les chapitres.

Nous mettons à part le Norluten prescrit chez des femmes présentant des métrorragies par perturbation hormonale : l'aspect observé est sécrétoire quatre fois sur cinq biopsies.

3 - Le délai écoulé entre l'arrêt du traitement et la date de la biopsie :

- les endomètres normaux (3 cas) ne s'observent que deux mois et plus après l'arrêt du traitement.

- les retards sécrétoires simples ne s'observent que moins de deux mois après l'arrêt du traitement (3 mois pour un cas).

4 - La durée du traitement :

Aucune relation n'a été trouvée entre la durée du traitement et l'aspect histologique.

Constatons seulement que les 3 endomètres normaux de la série correspondent à des traitements inférieurs à un an.

Ainsi, les différents facteurs étudiés, sauf l'âge, n'ont pas d'influence déterminante sur les aspects de l'endomètre.

III - Corrélations anatomo-cliniques :

1 - Selon la manifestation clinique justifiant l'examen :

a) - Aménorrhée (10 cas)

On observe dans ces cas :

- retard sécrétoire prolongé : 4 cas
- stimulation oestrogénique isolée : 8 cas
- endomètre quiescent : 1 cas seulement.

L'endomètre sécrétoire atypique n'est jamais associé à une aménorrhée

b) - Troubles des règles :

Ils correspondent :

- soit à des endomètres normaux ou subissant un retard sécrétoire simple,

- soit à des endomètres de "stimulation oestrogénique isolée". Dans ce cas, il existait toujours des antécédents de troubles des règles.

c) - Les "syndromes douloureux pelviens" :

3 cas à vrai dire cliniquement mal individualisés correspondent tous 3 au stade "sécrétoire atypique".

d) - Enfin, les examens "systématiques", de "dépistage", avant de débuter une grossesse, donc faits chez des femmes présumées saines, correspondent effectivement à des endomètres normaux ou subnormaux (retard sécrétoire simple).

e) - Ménopause (5 cas)

Le traitement oestro progestatif semble ne pas avoir grande influence. Les aspects histologiques sont en effet les mêmes que ceux que l'on observe chez des femmes péri-ménopausiques sans traitement : stimulation oestrogénique isolée chez 4 d'entre elles, endomètre quiescent chez la plus âgée (52 ans).

f) - Métrorragies :

Elles correspondent à trois types d'endomètres :

- l'endomètre abrasé atrophique,
- l'endomètre subissant une stimulation oestrogénique mais isolée et faible,
- l'endomètre dit "sécrétoire atypique".

Les endomètres montrant un retard sécrétoire n'entraînent pas de métrorragies.

2 - Importance des antécédents :

a) - aux troubles du cycle et des règles (8 cas) présents dans les antécédents correspondent après l'arrêt du traitement oestroprogestatif les mêmes troubles ou une aggravation.

Les spanioménorrhées anciennes (même post pubertaires immédiates donnent des aménorrhées ou des hypo oligo spanioménorrhées.

Les hypo oligo ménorrhées sont aggravées ou identiques après un traitement par oestroprogestatif.

Les aspects histologiques correspondant sont divers. On n'observe aucun endomètre strictement normal.

b) - Les antécédents de perturbations hormonale, tels que insuffisance hypophysaire, hyperandrogénie sont suivis aussi par une aménorrhée.

c) - Les troubles psychiques seulement entraînent aussi après traitement des aménorrhées (2 cas).

oOo

C - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DES ACTIONS HORMONALES SUR LES RECEPTEURS

L'hypothalamus lui même sous la dépendence du cortex cérébral contrôle la libération d'hormones hypophysaires : LH, FSH.

Ces hormones agissent au niveau de l'ovaire entraînant d ans des conditions précises : croissance, rupture et sécrétion de follicule. Ces produits de sécrétion : oestrogènes et progestérone modifient profondément le tractus génital.

On étudiera successivement :

1 - l'axe hypothalamo hypophysaire,

2 - l'axe hypophysio ovarien

3 - l'axe ovario utéro vaginal.

1 - L'AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRE

L'hypophyse est sous la commande de l'hypothalamus, le contrôle s'exerce par l'intermédiaire de facteurs hormonaux d'origine hypothalamique qui entraînent la libération, ou la sécrétion et la libération des FSH et LH. On a mis en évidence de façon certaine ces deux facteurs : FSH releasing factor (F.R.F.) et le LH releasing factor (L.R.F.)

Mécanismes de ce contrôle : deux possibilités existent :

- une action permanente, le taux des hormones sexuelles interviendrait en retour pour régler par un mécanisme de feed-back le degré d'activité de l'hypothalamus.

- l'action épisodique responsable du caractère cyclique : l'effet de feed backs interviendrait mais on peut penser aussi que la fonction rythmique de l'hypothalamus est une fonction qui lui est propre, comparables à d'autres rythmicités sous corticales (rythmes circadiens etc...)

On a rapporté à l'hypothalamus moyen ce droit de contrôle sur la sécrétion continue de FSH rt LH destinée à faire murur les follicules de De Graaf, et

à l'hypothalamus antérieur l'aire de contrôle cyclique permettant notamment de déclencher l'ovulation par une décharge brutale de LH.

2 - L'axe hypophyso ovarien :

Deux hormones d'origine hypophysaire agissent sur l'ovaire : FSH, hormone de stimulation folliculaire provoquant le murissement du follicule et LH hormone de lutéinisation. On ne sait pas si la FSH commande en plus de la croissance du follicule la sécrétion de folliculine par celui-ci ou s'il n'y a pas dès la première phase, préovulatoire du cycle, sécrétion en petites quantités de LH, qui serait responsable de la sécrétion de folliculine (8,24).

L'ovulation semble en tout cas déclenchée par une brusque sécrétion de LH. C'est aussi sous l'effet de la sécrétion de LH que le follicule se transforme en corps jaune et sécrète alors folliculine et progestérone.

Régulation : elle fait intervenir le phénomène de feed backs, jusqu'à l'hypothalamus. L'oestradiol sécrété par le follicule s'accumule et freine la libération de FSH. En l'absence de progestérone, le métabolisme de l'oestradiol se ferait par oxydation avec apparition de corps oxydés qui stimuleraient la production de LH (8,24).

Au contraire, en présence de progestérone (2d partie du cycle), le métabolisme des oestrogènes s'orienterait vers la production d'oestriol et donc une diminution des corps oxydés qui freinent alors la production de LH. Le mécanisme intime de l'action des hormones sexuelles sur l'hypothalamus n'est pas encore élucidé.

Insistons sur les inconnues majeures actuelles : nous ne savons pas doser ces hormones à l'état pur, les effets physiologiques de FSH et LH semblent s'effectuer suivant les combinaisons quantitativement différentes selon les moments et surtout suivant un mode chronologique fondamental. L'étude séparée de FSH et LH pourrait donc n'avoir aucun sens physiologique (55 bis).

3 - Action des oestro-progestatifs sur les ovaires :

A - Histologie :

Pendant les premiers cycles du traitement combiné (1 à 3 suivant les expérimentateurs, il y aurait de façon constante une inhibition de l'ovulation et l'on observerait jamais de corps jaune récent dans les ovaires.

Selon les auteurs et selon les produits utilisés, les thérapeutiques entraîneraient ou non une inhibition concomitante de la croissance et de la maturation folliculaire. L'inhibition folliculaire paraît plus marquée avec les progestatifs dits fortement dosés.

On a rapporté (Zussmann) des images de fibrose du stroma, d'épaississement de l'albuginée, de kystisation folliculaire chez des femmes traitées par Norethindione 2 mg et Mestranol 1 mg (55).

Quand le traitement se prolonge, les altérations s'accentuent. Les follicules dépassent rarement le stade secondaire. On observe parfois outre la fibrose, une dégénéscence et une hyperplasie du système artériolaire.

B - Existe-t-il une action directe ?

Une action directe des oestroprogestatifs au niveau des ovaires a été souvent évoquée. Citons plusieurs faits en faveur de cette hypothèse (13).

a) - Critères thérapeutiques :

Selon Lunenfeld, Geller, Netter et coll. les ovaires des femmes prenant des oestroprogestatifs ont une réceptivité nettement moins bonne aux stimulations par gonadotrophines (HMG)(39).

b) - Critères biochimiques :

Mauvais Jarvin (1966) constate que le Lynestrénol notamment a une influence sur l'activité des enzymes ovariens. Une modification de l'activité de la 17 β hydroxystéroïde deshydrogénase peut entraîner une altération importante dans la synthèse des hormones stéroïdes.

La transformation de la Prégnanolone en DHA est également inhibée.

On a là des éléments en faveur de la théorie selon laquelle les contraceptifs oraux interfèrent avec la fonction hypothalamique comme avec la fonction ovarienne (13).

c) - Critères histologiques :

L'inhibition créée par les oestroprogestatifs est essentiellement d'origine hypothalamo hypophysaire. On a cependant décrit des mécanismes possibles directs d'action des oestroprogestatifs sur les ovaires (épreuves thérapeutiques et déficits enzymatiques).

Excepté pour Zussmann qui a décrit des motifications histologiques importantes des ovaires et peut être irréversibles, l'aspect histologique des ovaires ne montre qu'une absence d'obulation et de corps jaune récent dans les ovaires.

5 - Action des oestroprogestatifs sur l'endomètre :

Nous n'aurons en vu que les oestroprogestatifs "combinés".

Les descriptions des endomètres sous oestroprogestatifs sont aujourd'hui innombrables. La connaissance des aspects histologiques est telle que certains n'hésitent pas à dire que la composition de l'oestro - progestatif peut être souvent déduite de la seule analyse de l'endomètre.

La durée du traitement intervient dans l'aspect histologique :

Après 1 à 5 jours de traitement : hypotrophie modérée,

Après 10 à 19 jours de traitement : hypotrophie manifeste.

Après 2 ou 25e jour : pas d'aggravation de l'hypotrophie.

A partir du 3e mois : l'hypotrophie est très nette et relativement stable (54). Rice Wray ne constate presque aucune différence entre les aspects histologiques d'endomètres étudiés après 3, 6 et même 15 m ois de traitement (38).

La nature du composé oestro progestatif intervient également :

L'Ovulène présente généralement l'aspect classique, cependant la transformation déciduale des cellules du chorion manque souvent.

Le Lyndiol : les phénomènes vasculaires sont notables et parfois intenses avec des raptus hémorragiques et une béance des capillaires.

L'atrophie serait volontiers très importante.

L'ovariostat entraîne également une importante béance des capillaires

"

L'Anovlar 21, le Planor, le Métrulène : malgré les propriétés anabolisantes du progestogène, le fort dosage est responsable d'atrophies souvent très importantes (Yaneva).

Le Millianovlar, la Noracycline, l'Ovulène : donnent des atrophies moins importantes que pour les oestroprogestatifs forts.

Le Stédiril, : la posologie du progestatif se synthèse est faible et l'acétate de Nongestrel est anabolisant. L'hypotrophie est donc limitée.

L'Aconcept : bien que fortement dosé en progestogène (acétate de Chlormadinone : 3 mg) il n'existe pratiquement aucune activité anti oestrogénique.

Ces différences sont en vérité souvent indiscernables et l'aspect observé frappe finalement par leur monotonie bien que de nombreux facteurs aient contribué à les créer : nature du progestagène rapport oestrogène/progestatif, durée du traitement, âge, pathologie associée etc....

Les modifications après un traitement suffisamment prolongé sont profondes et presque caractéristiques : le tableau microscopique est celui d'une hypo ou même d'une atrophie endométriale qui se traduit par un espacement et par un rapetissement sensible des tubes glandulaires, atrophie d'installation rapide, mais qui ne s'aggrave pas avec la poursuite du traitement, et qui est le fait de deux facteurs :

- l'action inhibitrice du médicament, provoquant en moins de 48 heures l'arrêt des mitoses dans les glandes,

- l'action progestative suscitant l'apparition d'un cycle sécrétoire à la fois hatif et ébauché.

Les tubes glandulaires montrent précocement un état d'hypotrophie, caractérisé par un aplatissement des cellules bordantes avec fonte cytoplasmique. Au 20e jour du cycle, l'endomètre contient alors des glandes espacées, rondes, ou à peine tortueuses, parfois un peu dilatés. Le stade des épines conjonctives n'est jamais atteint.

Le stroma cytogène subit une dissociation oedémateuse dont l'intensité est maximum vers le 13e jour. La densité cellulaire paraît donc variable.

La transformation pseudo gestative des cellules interstitielles est un phénomène classique mais de manifestation très inégale selon les produits. Elle aboutit assez rarement à une décidualisation massive du stroma.

Les artérioles spiralées ne sont pas différenciées; par contre des lacunes vasculaires plus ou moins distendues à paroi d'aspect rigide, pseudo-hyalinisées sont très fréquentes (2).

6 - Action des oestroprogestatifs sur le vagin :

En 5 ans, 1028 femmes sous Enovid ou Provest pendant plus d'un an chacune, furent soumises à des frottis vaginaux répétés. La comparaison à un groupe de

contrôle de 19325 femmes fut entreprise (52).

L'absence d'écart significatif entre les deux groupes semble prouver qu'il n'existe aucun accroissement des atypes ni même des modifications dans la classification de Papanicolaou vers un stade ou vers un autre.

La lecture fut impossible dans un plus grand nombre de cas que pour le groupe de contrôle, l'altération des populations microbiennes vaginales et finalement le fait le plus net prouvé par cette étude statistique.

Lorsque les frottis sont lisibles, on observe :

1 - la disparition des modifications cycliques habituelles et des critères vaginaux de l'ovulation.

2 - un abaissement très net voire une disparition des cellules superficielles, l'effondrement des taux de pycnose et d'éosinophilie.

3 - une prédominance des cellules de la couche moyenne.

4 - une augmentation parfois très importante des cellules de la couche para basale.

Prédominent donc :

- le caractère atrophique des frottis
- la disparition des modifications cycliques
- l'infection fréquente.

oOo

D - ETUDES GENERALE DE LA REGENERATION DES EFFECTEURS ET RECEPTEURS SEXUELS HORMONAUX APRES L'ARRET DES OESTROPROGESTATIFS

1 - Fonctions hypothalamo-hypophysaire et ovarienne-régénération :

a) - Reprise des fonctions hypothalamo-hypophysaires après l'arrêt des oestroprogestatifs :

Etude difficile s'il en est car les dosages sont délicats et d'interprétation difficile.

J. DOLAIS et G. ROSSELIN (8) ont fait une étude radio immunologique de l'excrétion de CH et FSH le premier cycle après 10 mois d'une contraception orale chez 2 femmes :

- 22 ans - DiAcétate Ethyn. 2 mg Méstranol 0,1 mg

- 22 ans - Linestrenol 5 mg - Mestranol 0,15 mg

FSH : on observe une élévation progressive - un pic est observé le 28e jour du premier cycle.

On a même décrit (Mac Cormick) un rebond de FSH les premiers jours du cycle.

LH : la reprise n'est pas immédiate. Des taux faibles persistent les 15 premiers jours, puis la sécrétion reprend progressiement

Le pic de LH survient 27 et 28 jours après le début des dernières règles à des taux identiques avant et après la contraception.

conclusions : la récupération est plus nette et plus rapide avec FSH qu'avec LH. Les pics FSH et surtout LH sont particulièrement tardifs : 28e jour, pour des cycles de 30 jours.

b) - Régénération ovarienne après arrêt des oestroprogestatifs :

Si l'on excepte les anomalies irréversibles décrites par Zussmann et qui n'ont jamais pu être reproduites, on admet généralement que les ovaires redeviennent très rapidement et totalement fonctionnels.

Weber en 1968 (51) montra que lorsque le cycle menstruel réapparaît après arrêt de la contraception orale, les modifications ovariennes induites par les oestroprogestatifs ont totalement disparu dès le premier cycle.

Chronologie :

Selon Flowers, après étude détaillée chez 4 femmes aux premiers cycles suivant l'arrêt d'une contraception orale, on observe une récupération rapide et complète des activités dans les trois mois et dans l'ordre des fonctions hypophysaire, ovarienne, endométriale enfin (10).

2 - Régénération endométriale après arrêt du traitement par oestroprogestatifs α

- les études de l'endomètre couplées à des études biochimiques cliniques et des biopsies ovariennes ont été souvent pratiquées après arrêt du traitement à une seule fin : affirmer le retour immédiat sinon rapide, des cycles ovulatoires (Bell et Loraine, Flowers)(10).

- des études récentes (Maqueo) tendent à montrer que si la régénération endométriale est le plus souvent satisfaisante dès le premier cycle suivant l'arrêt du traitement, on compte aussi de nombreuses anomalies : phase sécrétoire absente, dystrophies plus ou moins marquées voire endomètre quiescent (30).

I - Régénération habituelle :

C'est heureusement la plus favorable. L'endomètre est normal dès le premier cycle.

Voegeli et coll. étudiant cinq endomètres au 1er cycle suivant 9 mois à cinq ans sous oestroprogestatifs constataient que les cinq endomètres étaient sécrétoires et correspondaient en général à la date prévue. Un seul présentait des plages irrégulièrement réparties à l'aspect variant de 24 à 48 heures par rapport à l'évolution type (50).

L'évolution habituelle correspond sensiblement à la description suivante de flowers : il étudia de très près l'action de l'Ovulène sur l'endomètre. Des

biopsies furent faites les 28e jours des 3 premiers cycles suivant l'arrêt du contraceptif. L'Ovulène a été pris de façon continue par 4 femmes (12 mois pour l'une, 27 mois pour les 3 autres) (IO). Voici le processus de régénération :

Endomètre à la fin du traitement :

- aspect habituel des endomètres sous oestroprogestatifs,
- très mince (environ le quart de l'épaisseur normale)
- glandes petites, tubulaires, atrophiques,
- pas de réaction prédéciduale.

Premier cycle suivant l'arrêt du traitement :

Phase proliférative :

- épaisseur : environ la moitié de l'épithélium normal de même date,
- glandes : légèrement plus petites qu'on ne s'y attendait,
- absence du stroma dense de la phase proliférative tardive.

Phase sécrétoire :

- épithélium glandulaire légèrement allongé. Le stroma est plus oedématié que d'ordinaire pour une période post ovulatoire. Moins de glycogéne que l'on ne s'y attendait.

Deuxième cycle :

Phase proliférative : rapidement normale.

Phase sécrétoire :

L'endomètre n'est pas encore retourné à la normale, les glandes ne sont pas dentelées.

L'épithélium glandulaire est trop bas.

La sécrétion de glycogène est inférieure à la normale.

Troisième cycle :

Endomètre prolifératif : normal,

Endomètre sécrétoire : sensiblement normal.

Il apparaît donc que si la phase sécrétoire existe dès le premier cycle il existe un retard de la morphogénèse endométriale au moins les 2 premiers cycles.

D'autres études confirment cette impression. Selon Maqueo :"la régénération endométriale peut être retardée malgré une fonction ovulatoire et lutéale normale". Stanklin pour sa part estime qu'il est banal d'observer à l'histologie endométriale un asynchronisme d'au moins cinq jours chez les femmes qui viennent de cesser la prise d'oestroprogestatifs.

Discrets retards de maturation, retards sécrétoires sont donc dans le lot commun retrouvé après arrêt du traitement.

L'endomètre strictement normal est exceptionnel mais 2 à 3 cycles suffisent généralement à le recréer.

II - AUTRES ASPECTS FREQUEMMENT OBSERVES

a) - L'endomètre irrégulier sécrétoire défini par Maqueo selon quatre critères :

- croissance glandulaire inégale et nettement hypotrophique,
- stroma apparemment inerte avec des degrés variables d'oedème et des aires limitées de pseudo décidualisation,
- des dilatations vasculaires
- l'impossibilité de dater ces caractéristiques selon les critères de Hertig et Noyes (32).

Cet endomètre est également connus sous le nom d'"endomètre hypolutéal" (Gillam, Glass, Noyes) (17,18).

b) - L'état dystrophique modéré :

Il s'agit d'un endomètre au stade sécrétoire atypique. Une hypotrophie plus ou moins importante est associée. Il existe une stimulation oestrogénique persistante active associée aux signes sécrétoires.

c) - Le stade prolifératif persistant, sans signe sécrétoire.

d) - L'endomètre inactif, enfin, comparable à l'aspect qu'il présentait sous oestroprogestatif, voire l'endomètre quiescent.

III - ANOMALIES OBSERVEES

Elles sont rares :

a) - On observe parfois des dystrophies et des dysplasies

Ce sont des tubes nombreux dans leur répartition et dans leur taille un épithélium pluristratifié, des figures de mitoses assez nombreuses.

Une surveillance prolongée s'impose.

b)- Maqueo (30) signale dans 17 cas (sur 570 biopsies) l'existence d'une

- Hyperplasie endométriale évoquant l'endomètre prolifératif des cycles anovulatoires. Il existe au sein de ces hyperplasies quelques glandes accolées "dos à dos". Dans deux cas l'hyperplasie est prononcée :

1ère observation : 31 ans, sous Lyndiol depuis 31 cycles, survenue de métrorragies 60 jours après l'arrêt du traitement. La biopsie révèle une hyperplasie atypique avec métaplasie épidermoïde. 3 mois après, à l'hystérectomie, l'aspect est identique.

2e observation : sous Ovulène , 32 ans, depuis 26 cycles. Métrorragies. Résultat de la biopsie : hyperplasie adénomateuse et quelques plages de métaplasie épidermoïde.

Nous n'avons pas retrouvé de tels endomètres.

c) - Plasmocytes :

Maqueo (30) décrit dans 14 cas une infiltration plasmocytaire du stroma et dans un cas, des agrégats de plasmocytes furent observés.

Classiquement, la présence des plasmocytes dans le stroma évoque l'endométrite chronique, un avortement septique, une tuberculose. Dans le cas particulier des endométres sous oestroprogestatifs, Maqueo interprète leur présence comme une réponse au processus de régénération endométriale analogue à celle observée après une délivrance normale ou un avortement, et ceci sans la moindre signification pathologique.

IV - REGENERATION ENDOMETRIALE ET COMPOSITION DES OESTROPROGESTATIFS

a) - Après traitement combiné :

Maqueo après étude de 392 biopsies précise que "après analyse des résultats, en groupant les médicaments selon la durée de leur usage, il devint évident qu'à durée égale, il n'y avait pas de différence appréciable dans le mode de régénération entre les différents agents".

b) - Comparaison entre les traitements séquentiels, combinés, injectables :

Bien que cela sorte un peu du cadre de notre étude, rapportons ici les conclusions de Maqueo sur 578 biopsies : la phase proliférative est plus prolon-

gée au premier cycle suivant l'arrêt du traitement avec les composés "combinés" qu'avec les séquentiels. Après traitement par les progestagènes injectables, la régénération est beaucoup plus lente, le taux d'endomètres irréguliers sécrétoires est élevé ainsi que celui des endomètres inactifs.

V - REGENERATION ENDOMETRIALE ET DUREE DU TRAITEMENT APRES UN CYCLE DE TRAITEMENT (O.P. COMBINES)

Maqueo effectua 54 biopsies chez des femmes ayant cessé la prise d'oestro-progestatifs après un seul cycle de traitement. Il n'y eut sensiblement aucune différence avec le groupe de contrôle, tout au plus la fréquence d'endomètres irréguliers sécrétoires est-elle légèrement supérieure.

Après 2 mois à 2 ans de traitement (O.P. combinés)

Selon Maqueo, l'ovulation (ou du moins l'existence d'une phase sécrétoire) survint dès le premier cycle dans 82 % des cas.

Mais l'incidence d'endomètre irrégulier sécrétoire s'élevait à 20 %.

Après plus de 2 ans de traitement (O.P. combinés) :

Les modifications sont beaucoup plus importantes.

La fréquence des endomètres normalement sécrétoires est tombée à 41 % et l'ovulation semble n'être survenue que dans 65 % des cas.

	normal sécrét.	irrégulier sécrétoire	prolifér at.	inactif	Nbre de biopsie
Après 1er cy. de traitem.	76 %	9 %	13 %	2 %	54 %
8 à 32 cycl. de traitem.	62%	20 %	15 %	3 %	153 %
24 à 88 cycl. de traitem;	41 %	24 %	28 %	7 %	185 %
Groupe de contrôle :	84 %	2 %	14 %	0 %	50 %

L'atrophie est responsable d'anovulation, d'aménorrhée, de métrorragies.

Les dystrophies nettes et les dysplasies enfin, éventualité la moins fréquentes, demandent au moins une surveillance.

CONCLUSION :

Une régénération endométriale satisfaisante dès le premier cycle est l'évolution habituelle, un retard sécrétoire de 1 à 5 jours est cependant presque constant. La régénération complète est généralement observée dès le 3e cycle.

La qualité de la régénération dépend du type du traitement (combiné, séquentiel, injectable= et de sa durée.

Par contre dans unmmême type de traitement, la composition de l'oestroprogestatif ou du progestogène ne semble pas avoir d'influence. Ont été observé plus rarement : des hyperplasies, des dysplasies et des dystrophies.

VI - CORRESLATIONS ANATOMO-CLINIQUES

1 - Conséquences du retard ovulatoire :

a) - L'idée ancienne d'un rebond de fertilité suivant l'arrêt du traitement a été abandonnée. Les grossesses plus fréquentes constatées seraient imputables à l'ovulation retardée, phénomène ignoré des couples qui reprennent sans vérification la pratique des méthodes thermiques ou d'Ogino, qu'ils utilisaient avant la contraception orale. Rappelons aussi que Mac Cormick a montré l'existence d'un "rebond" de FSH au début du premier sycle suivant l'arrêt du

(6).

b) - Le retard ovulatoire serait responsable d'anomalies chromosomiques :

Il faut en effet déconseiller la grossesse au moins les deux premiers mois car :

- on trouve des oeufs polyspermiques. La progestérone favorise en effet l'ouverture de la jonction utéro tubaire : il y a beaucoup plus de spermatozoïdes dans l'ampoule et peut être, de ce fait, dans l'oeuf, mais surtout, selon Larson (27), l'allongement de la phase folliculaire, le retard de la décharge ovulante de LH seraient responsables de "surmaturité" c'est-à-dire l'obulation tardive de l'oeuf déjà trop mur. Hertig avait montré la grande fréquence des anomalies

ovulaire quand l'ovulation a lieu après le 14e jour. Les anomalies observées sont des tryloïdes, Turner et Mosaïques. Le devenir de ces différents zygotes est l'avortement spontané. Rice Wray et Peterson (37) ont montré que si les avortements sont assez fréquents après l'arrêt des oestroprogestatifs, les enfants à terme qui résultent des premières ovulations, n'ont absolument pas plus d'anomalies congénitales.

2 - Troubles du cycle et des règles :

La situation des femmes après arrêt des oestroprogestatifs a été comparée à celle des femmes en période post pubertaire ou pré ménopausique (cycles allongés ou irréguliers), chez qui sont fréquemment retrouvés des anomalies chromosomiques.

Homesley et coll. pensent que le dysfonctionnement menstruel suivant l'arrêt des o.p. est sans relation avec la nature contraceptive ou la durée du traitement.

Larsen pour sa part avait montré que les premiers cycles après arrêt de la contraception orale sont plus longs et cela d'autant plus que les cycles étaient précédemment soit longs, soit irréguliers.

L'allongement du cycle peut être dû à de nombreux facteurs :
- allongement isolé de la phase proliférative
- ovulation non retardée mais allongement de la phase sécrétoire,
- allongement des deux phases (22).

oOo

AMENORRHEES APRES USAGES DES OESTRO-PROGESTATIFS

I - HISTORIQUE

Soupc onnées en 1964 par Kistner (25), leur existence fut très vite affirmée par de nombreux travaux. La même année Rubin (40) présentait six cas d'aménorrhée du post abortum et les attribuait à l'injection préventive d'Acétate de Médroxyprogestérone. Rubin n'a pas fait de biopsie d'endomètre mais il posa clairement le problème du devenir et de l'intégrité des récepteurs hormonaux après usage des progestatifs.

Whitelaw et coll. en 1966 (53) publièrent une statistique portant sur 24 femmes présentant des aménorrhées, des irrégularités du cycle, une stérilité consécutive à l'ingestion de progestagènes et soulignèrent la fréquence des endomètres au stade prolifératif (15 cas), 27 mjours en moyenne après l'arrêt du traitement. Cette étude est l'une des rares à avoir l'avantage d'être homogène sinon dans le temps, du moins dans le choix du progestagène (Norethinodrel : 16 cas; Acétate de Médroxy progestérone (6 cas).

De 1966 à 1969 de nombreux travaux sont consacrés aux aménorrhées post thérapeutique (Shearman (46) Bolognese (1) et coll., Dodek et kotz (7), Spellacy (48), Rantan (36), Friedman (11) etc...) mais le plus souvent sans considération sur l'histologie endométriale. Halbert et Christian (20) en 1969 ont souligné d'une part la fréquence des anomalies endométriales chez les femmes aménorrhéiques après arrêt des oestroprogestatifs et d'autre part la relation possible entre ces aménorrhées et les antécédents pathologiques de ces malades.

II - CLINIQUE DES AMENORRHEES POST THERAPEUTIQUES

Bien qu'aucune statistique d'ensemble n'ait été établie, la fréquence de ces aménorrhées semble grande. Tous les gynécologues en ont l'expérience dans leur clientèle.

En 1966 Whitelaw (53) estimait que les cas d'aménorrhée de trois mois pourraient se chiffrer par centaines.

L'allongement des deux cycles suivant l'arrêt du traitement est un phénomène très banal et on ne peut guère parler d'aménorrhée avant la fin du 2e mois. La résolution spontanée survient le plus souvent vers le 3e mois.

La fréquence des aménorrhées supérieures à trois mois est plus difficile à apprécier en raison des essais thérapeutiques. On a décrit des aménorrhées de 3 ans et plus. on a pas trouvé de relation évidente entre la durée de l'aménorrhée et celle du traitement. De même la nature de l'oestroprogestatif ne semble pas être en cause, les antécédents pathologiques semblent par contre entrer en ligne de compte.

Les auteurs américains pratiquent systématiquement les examens d'usage chez toute femme aménorrhéique. Les examens radiologiques de la selle turcique, les dosages hormonaux sont normaux à l'exception des taux d'eostriol endogène qui sont constamment effondrés, et des taux des hormones hypophysaires dont les résultats sont les plus variables.

Il est intéressant de s'intéresser au passé de ces femmes aménorrhéiques.

Des antécédents d'oligo-meurrhée ou d'aménorrhée sont inconstamment retrouvés :

Dodek et Kotz (7) : 1 femme sur 4 aménorrhéiques
Shearman (46) : 3 femmes sur 9
Rankin (36) : 0 sur 2
Halbert et Christian (20) : 25 sur 35

La dernière statistique, la plus récente, est en nette discordance avec les autres. Les 25 femmes citées présentaient des antécédents d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée ne dépassant jamais une durée de deux mois.

Pour la majorité des malades; d'autres problèmes gynécologiques et médicaux furent notés :

7 ovarites sclérokystiques probables,
4 salpingites
5 diabètes
1 néurofibromatose, une fibrose kystique, un terrain "dépressif" intense un septum ventriculaire opéré etc...

Les constatations d'Halbert et Christian pour l'instant isolées dans la littérature ne sont pas suffisamment convaincantes pour affirmer que le risque d'aménorrhée est supérieur chez les femmes aux antécédents chargés.

Plusieurs gynécologues s'intéressant aux aménorrhée après pilule remarquent que la majorité de ces femmes aménorrhéiques ont eu soit des spanio-aménorrhées dans leurs antécédents, soit de gros troubles psychologiques (conversations avec des gynécologues parisiens).

Les résultats de nos observations confirment partiellement ces constatations.

III - AMENORRHEES ET SYSTEME HYPOTHALAMO HYPOPHYSO OVARIO-UTERIN

Là encore les expériences sont rares, on en est le plus souvent réduit aux hypothèses.

a) - Niveau hypothalamo hypophyso-ovarien :

Les résultats des dosages hormonaux sont contradictoires. Pinkey, Rankin et coll. constatent chez deux femmes aménorrhéiques l'existence d'un taux de gonadotrophines hypophysaires normal contrastant avec l'effondrement du taux d'oestrogènes. Ceci évoquerait plutôt une absence de stimulation ovarienne mais comme le fait remarquer Pinkey, les dosages actuels ne sont pas assez précis pour différencier avec certitude les diverses hormones hypophysaires. Rappelons d'ailleurs que la stimulation ovulatoire dépendrait essentiellement du pic LH, instantané de dosage qui rarement est "saisi" par les biochimistes.

Furuhjelm et coll. (13) soulignent au contraire l'existence d'une excrétion basse de gonadotrophines et de stéroïdes dans les urines associés à des signes d'insuffisance hypophysaire : perte de poids et fatigue, chez 12 femmes aménorrhéiques depuis plus d'un an ayant utilisé les oestroprogestatifs pendant 6 à 12 mois. Ces symptomes seraient alors en faveur d'une inhibition des LRF et FRF. D'autres études (Goldzieher (19) Stevens et Bell et coll. trouvent un abaissement global de FSG et LH pour les premiers, une activité persistante de LH dans 25 % des cas pour les deuxièmes;

b) - Niveau ovarien :

Les biopsies et les épreuves fonctionnelles ovariennes ont été rarement faites chez les femmes présentant des aménorrhées après usage des oestroprogestatifs.

Stephohe (49) ayant effectué des biopsies ovariennes chez de telles femmes signale "un épaississement considérable de la capsule avec distorsion des follicules primaires et une hyalinisation des artérioles" ce qui est somme toute un résultat assez banal.

Frunhyelm et coll. 1969 découvre des ovaires petits pales et gros cinq frois sur six explorations laparoscopiques de ces femmes aménorrhéiques. Les succès des épreuves thérapeutiques (gonadotrophines, cloniphène) sont en faveur d'une atteinte très modeste de la fonction ovarienne.

Nous concluerons avec J. Ferin (9) qu'il semble qu'une cause ovarienne puisse être rejetée, compte tenu des résultats généralement positifs des traitements de stimulation ovarienne directe par gonadotrophines. Cependant on ne peut exclure à priori une diminution de réceptivité de l'ovaire aux gonadotrophines semblable à celle qui survient après la grossesse.

Si l'on excepte les travaux de Zussmann (55) que l'on n'a d'ailleurs jamais pu confirmer. Les altérations irréversibles des ovaires semblent exceptionnelles comme le sont d'ailleurs les aménorrhées définitives après arrêt des prises d'oestroprogestatifs.

Il aurait été intéressant évidemment de connaître les âges de ces malades et leurs antécédents.

Plus récemment (20) Halbert et Christian venaient préciser ces données.

Examinant des biopsies d'endomètre de 35 femmes aménorrhéiques (3 à 12 mois d'aménorrhée, de 3 mois à 5 ans de traitement par oestroprogestatifs variés, âgées de 15 à 33 ans), ils constatent l'absence de signe sécrétoire chez 21 des 35 malades et un endomètre peu épais, parfois non stimulé, parfois avec une tendance à l'hyperplasie kystique ou adénomateuse.

- tissu insuffisant : 4
- atrophie : 1
- quiescent : 11
- hyperplasie kystique : 1
- hyperplasie adénomateuse : 4
- sécrétoire : 14

Ils établissaient à leur tour qu'il n'existe pas de relation entre la durée de l'aménorrhée et celle du traitement.

c) - Vagin :

Ces très rares observations colligées, éparses ne permettent pas de se faire une idée.

Citons seulement les résultats de Halbert et Christain : 22 frottis vaginaux de femmes aménorrhéiques montrent :

- 16 stimulation oestrogénique satisfaisante,
- 6 présence de cellules intermédiaires.

d) - Niveau utérin :

Rappelons les travaux anciens (tableau de Rozenbaum)(39) complété par Halbert et Christian. De nombreuses observations isolées sont éparses dans la littérature. Les premières observations sont alarmistes : un collègue de Whitelauw cite 8 femmes (53) dont "plusieurs présentent une atrophie sévère de l'endomètre ne répondant pas aux traitements, même au clonifène durant plus d'un an.

Norethynodrel :

- 18 m 8 m - prolif .
- 18 m 5 m - prolif.
- 8 m 4 m - prolif.
- 3 m 2 m - immature
- 2 m 6 m - prolif.
- 4 an 5 m - prolif.
- 1 an 12 m - prolif.

Acétate de M.P. :

- 10 mg - 17 mois 14 m : 2 inact
  3 prolif.
  1 atroph.
- 100 à 250 mg 3 m à 1 an : 3 prolif.
  1 atroph
  2 inactifs

Acétate de Norethindrone :

+ EO 3 m à 3 ans - 1 à 2 ans - 3 prolifératifs

Norethindrone + ME :

- 5 à 16 m 5 m, 1 an : 1 atroph
1 prolif.

Sans qu'il soit possible d'établir des relations entre la nature du composé oestroprogestatif ou du progestagène, la durée des traitements et des aménorrhées on peut cependant tirer les constatations suivantes selon Whitelaw.

Les endomètres de femmes aménorrhéiques ne sont pas sécrétoires, ils sont le plus souvent au stade proliférratif et plus rarement atrophiques.

e) - Aménorrhées thérapeutiques et endomètre :

1 - On peut se demander si les aménorrhées survenant en cours de traitement répondent au même mécanisme que les aménorrhées post thérapeutiques.

Voegeli (50) et coll. ont demandé à cinq patientes volontaires, normalement réglées, de 23 - 24 ans de poursuivre le traitement malgré une aménorrhée installée. Ces aménorrhées sont survenues de 2 à 11 mois après le début des traitements, ceux-ci ont été poursuivis de 9 mois à cinq ans.

Les biopsies effectuées en deuxième phase du 1er cycle après arrêt du traitement ont montré la présence d'un endomètre sécrétoire correspondant en général au moment indiqué. Tout au plus a-t-on trouvé dans un échantillon une irrégularité de la maturation endométriale, l'échantillon examiné présentant simultanément en différents endroits des images de 24 à 48 heures environ par rapport à l'évolution type d'un cycle de 28 jours.

Signalons enfin que d'après Yaneva (54) ces associations oestroprogestatives lourdement dosées en progestatif de synthèse, responsables d'atrophies importantes de l'endomètre sont évidemment celles qui entraînent des aménorrhées par thérapeutiques les plus importantes".

Voegeli tire une conséquence pratique : l'aménorrhée sous pilule a surtout des inconvénients psychologiques et l'on peut tenter de la faire accepter par la malade et de poursuivre le traitement).

2 - La comparaison entre les aménorrhées per et post thérapeutiques soulève quelques réflexions :

a) - Les aménorrhées per-thérapeutiques se voient plus volontiers lors des traitements où le composant progestatif est fortement dosé. Une telle constatation est loin d'être établie en ce qui concerne les aménorrhées après l'arrêt du traitement.

b) - L'aspect histologique des endomètres des femmes aménorrhéiques sous oestroprogestatifs n'est guère différent de l'ensemble des endomètres sous piluls : "atrophie marquée des glandes réduites à quelques formations à bordure cubique, noyées dans un stroma fibrocytaire à noyaux denses, dans lequel persiste un certain degré d'oedème".

c) - On est frappé par l'extrême rapidité de la régénération endométriale après l'arrêt du traitement chez les femmes le premier cycle spontané s'est déroulé d'une manière très proche de la normale; la réversibilité a été pratiquement complète (50).

Les aménorrhées sous oestroprogestatifs persistent donc réversibles à l'arrêt du traitement, elles semblent essentiellement dépendre du dosage des composants (dosages forts). Certains n'hésitent pas à poursuivre un traitement contraceptif malgré l'installation d'une aménorrhée.

3 - Hypothèses sur le mécanisme des aménorrhées sous oestroprogestatifs :

A la lumière de nos connaissances sur la physiologie hormonale et sur la régénération des tissus récepteurs.

Origine hypothalamo-hypophysaire :

La majorité des auteurs (Shearman, Furuhgelm , etc...) s'accorde à penser que l'aménorrhée semble dépendre essentiellement de l'absence de reprise du cycle hypothalamique des GRH. Il ne paraît pas y avoir d'action inhibitrice sur la production des gonadotrophines hypophysaires.

Origine ovarienne :

Les altérations ovariennes irréversibles décrites par Zussmann semblent exceptionnelles.

On ne peut exclure l'existence de perturbation persistante des fonctions enzymatiques (Mauvais - Jarvis)

Origine utérine :

On peut théoriquement imaginer une maladie propre au récepteur utérin en particulier lors des cas d'atrophie endométriale ou encore lorsque les dosages stéroïdiens sont normaux. Cela reste à démontrer.

De tout ceci, il résulte que :

- les aménorrhées après arrêt des composés oestroprogestatifs ou des progestagènes purs sont fréquentes,
- il ne semble pas exister de relation entre la nature du produit utilisé, la durée du traitement et l'aménorrhée,
- par contre l'existence d'antécédents gynéco-hormonaux et peut être généraux paraît favoriser la survenue des aménorrhées,
- les ovaires sont le plus souvent normaux,
- les endomètres sont le plus souvent au stade prolifératif simple ou atrophiques ou sécrétoires.
- la pathogénie et le pronostic des aménorrhées per et post thérapeutiques semblent tout à fait différents;
- le mécanisme le plus communément admis est celui d'une inhibition persistante de GRH.

oOo

CONCLUSIONS

I - L'étude de 41 endomètres prélevés sur des femmes présentant des troubles du cycle après cessation de la contraception orale par oestroprogestatifs combinés nous a permis de distinguer plusieurs images histologiques.

a) - Endomètre de type sécrétoire plus ou moins atypique témoignant de perturbations dans la formation ou l'activité du corps jaune.

b) - Endomètre de type prolifératif exprimant une absence d'ovulation.

c) - Endomètre quiescent, hypo ou atrophique.

d) - Certains auteurs ont décrit des hyperplasies endométriales parfois adénomateuses.

II - Les images histologiques et les troubles génitaux qui y correspondent peuvent être influencés par différents facteurs :

- l'âge : en particulier après 35 ans, les stades sécrétoires atypiques sont observés avec prédilection,

- la durée du traitement : la régénération endométriale serait d'autant plus lente à redevenir normale que le traitement aurait été plus prolongé. Cette notion n'a pas été confirmée par notre étude.

Par contre, nous pouvons affirmer que plus le laps de temps écoulé entre l'arrêt du traitement et la biopsie est grand, moins les anomalies endométriales sont marquées.

- La notion de troubles antérieurs : tels que oligo-spanioménorrhée, hyperandrogénie clinique et histologique, troubles dépressifs plus ou moins marqués, même s'ils sont très anciens, paraît jouer un rôle dans l'apparition des perturbations présentées par les patientes. En effet, ils font leur réapparition avec une fréquence très significative sous une forme identique et parfois majorée.

Il existe en outre une relation certaine entre la gravité de l'anomalie histologique et la gravité des antécédents.

III - Des corrélations semblent exister entre l'aspect histologique et les manifestations cliniques :

- l'endomètre avec retard sécrétoire simple reprend une morphologie normale généralement après le 2e cycle.

- l'endomètre quiescent ou seulement témoignant d'une action oestrogénique isolée plus ou moins active s'associe le plus souvent à une aménorrhée.

- les endomètres de caractère biphasique mais de longue évolution : cycles longs et retards sécrétoires simples, s'accompagnent d'oligo ou de spaniménorrhée.

Enfin, les métrorragies qui souvent apparaissent dans la période de préménopause sont l'expression de troubles hormonaux variables et dépendent des conditions de l'équilibre dans le temps et de la proportion des sécrétions ovariennes.

oOo

Vu le Président de Thèse

Monsieur le Professeur
JEAN DE BRUX

Vu le Doyen de la Faculté
C.H.U. BICETRE
Monsieur MONSAINGEON

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET .

BIBLIOGRAPHIE

1 - BOLOGNESE R.J., PIVER S., FELDMAN J.D.

Galactorrhea and abnormal menses associated with a long acting progesterone
JAMA, 1967, 199, 42-43

2 - DE BRUX J.

Histopathologie - Gynécologique

3 - CARR D.H.

Chromosomes after oral contraceptives
Lancet, 1967, 2, 830

4 - CSERMELY T., DEMERS M., HUGUES E.C.

Organ culture of human endometrium : effects of progesterone
Obst. Gynec., 1969, 34, 252-259

5 - BROWN P.S., WELLS M. and CUNNINGHAM F.J.

A method for studying the mode of action of oral contraceptives
Lancet, 1964, 2, 446

6 - MC CORMICK W.G., CARLBORG L., GEMZELL C.

Urinary FSH and LH excretion following combined treatment with merethisterone acetate and athinyl oestradiol and norethisterone acetate only.
Acta endocr. 1968, 57, 536-548

7 - DODEK and KOTZ

Amenorrhea following oral contraception
Am. J. obst. gynec. 1967, 98, 1065-L070

8 - DOLAIS J., ROSSELIN P.

Les taux de FSH et LH urinaires au cours des traitements anti-ovulatoires
Colloguq de la Soc. Nat. pour l'étude de la Stérilité et de la Fécondation. L'inhibition de l'ovul. Masson 1970, 199-209

9 - FERIN J.

L'aménorrhée, séquelle des thérapeutiques inhibitrices de l'ovulation.
Meme ref. que 7 : 289-294

IO - FLOWERS C.E., VORYS N., STEVENS V., MILLER A.T., and JENSEN L.

Effects of suppression of menstruation with ethynodiol diacetate upon the pituitary, ovary and endometrium.
Amer. J. Obst. gynec. 1966, 96, 784

11 - FRIEDMAN S. et al.

Aménorrhéa and galactorrhea following oral contraceptive therapy
JAMA 1969, 210, 1888-1891

12 - FRIEDRICH ERNST R.

Effets of contraceptive hormones preparations on the fine structure of the endometrium.
Obst. Gynec. 1967, 30, 2d

13 - FURUHJELM M., CARLSTROM K., INGELMAN-SUNDBERG A.

Long standing amenorrhea following the use of contraceptive pills.
Acta europea fertil, 1969, 1, 431-440

14 - GAUL C et al.

Restauration of ovulation after with drawal of long term anti-ovulatory therapy.
Excepta Med. 1965, :abstrat 372

15 - GARCIA CR.

Symposium on oral contraception
Clinical and obstetrical gynec. Oral contraception (Hoeber)
1968, 11, 627-752

16 - GARCIA C.R.

Long term effects of oral contraceptives on the ovary and pituitary
Int. J. Fertil 1968, 13, 451-455

17 - GILLAM J.S.

Study of the inadequate secretion phase endometrium
Fertil Steril 1955, 6, 18

18 - GLASS S.J., ROSENBLUM G.

Secretory hypoplasia of the endometrium
Fertil Steril 1955, 6, 344

19 - GOLDZIEHER J.W., RICEWRAY E., SCHULS CONTRERAS M., and ANDRA-ROSELL A.

Fertility following termination of contraception with norethindrone
Amer J. Obstet gynec. 1962, 84, 1474

20 - HALBERT DR. et al.

Aménorrhée following oral contraceptives
Obstet. gynec. 1969, 34, 161-167

21 - HOCH Z.

Complications dues aux contraceptifs oraux
Rev. Franc. Gynec. 1969, 64, 705-713

22 - HUMESLEY H.D., GOSS D.A.

Menstrual dysfonction following use of oral contraceptives.
Obstet. gynec. USA, 1970, 35, 734-739

23 - HOROWITZ B.J., SOLMKININ M., EOELSTEIN S.W.

The over suppression syndrome
Obstet gynec. 1968, 31, 387

24 - JAFFE Robert B., REES MIDGLEY A.

Influence des téroïdes sexuels synthetiques sur les hormones sériques lutéinisantes et folliculo stimulantes.
Colloque de la Soc. Nat. Pour l'Etude de la Stéril. et de la Fécond.
Netter rapp. L'inhibition de l'ovulation, Masson Paris 1970, 181-188

25 - KISTNER R.W.

Gynecology principle and practica
Year Book Medical Publishers Chicago Inc. 1964, p.265

26 - KYRIAKOS, KEMSON, NADYA

A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives.
Cancer 1968, 22, 99-110

27 - LARSON P. COHEN U.

The lenght of the first three menstrual cycles after combired oral contraceptive treatment.
Acta Obst. gynec. Scandinavia 1969, 48, 416-419

28 - LIU W., KOEBEL L., SHIPP J. and PRISBY H.

Cytologic changes following the use of oral contraceptives
Obstet and dynec. 1967, 30, 228

29 - MAQUEO T.M. et al.

Regeneration of endometrium following the use of progestagens for contraceptives purposes
Excerpta medica (abstr. 375), oct. 1965

30 - MAQUEO M. et al.

Endometrial regeneration in patients discontinuing oral contraception.
Fertil Steril 1970, 21, 224-229

31 - MEISSNER W.A. et SOMMERS S.G.

Endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, endometriosis produced experimentally by oestrogens.
Cancer 1957, 10, 500-509

32 - NOYES R.W., HERTIG A.T. and ROCK

Dating the endometrial biopsy
Fertil and steril 1950, 1, 3

33 - NOYES R.W.

The under develyed secretory endometrium.
Amer. J. obstet gynec. 1959, 929, 77

34 - OBER W.B., DECKER A., CLYMAN M .J., and ROLAND M.

Endometrial morphology after sequential medication with mestranol and chlormadinone
Obst. gynec. 1966, 28, 247

35 - PIVER S.M., BOLOGNESE RJ., FELDMAN D.J.

Long acting progesterone as causes of missed abortion
1967, 97, 579

36 - RANKIN R.P.

Prolonged anovulation subsequent to oral progestins
Amer. J. obstet gynec. 1969, 103, 919-924

37 - RICE WRAY E., ARANDA-ROSELL A., MAQUEO M. and GOLDZIEHER J.W.

Comparison of the long term endometrial effects of three synthetic progestins used in fertility control.
Amer J. obst. gynec. 1963, 85, 427

38 - RICE WRAY E., CORRERI S., GORODOVSKY J., ESQUIVEL J. and GOLDZEIMER J.W.

Return of ovulation after discontinuance of oral contraceptives
Fertil and Steril 1967, 18, 212

39 - ROSENBAUM H.

Les progestatifs de synthèse.
Ed. Sotep Paris 1968

40 - RUBIN Alan

Prolonged amenorrhea following medroxyprogesterone
Amer. J. Obst. gynec. 1964, 88, 1092-1093

41 - RYAN G.M., CRAIG J., REID

Histology of the uterus and ovaries after long term cyclic norethynodrel therapy.
Amer. J. Obst. gynec. 1964, 90, 715

42 - SANCHEZ RIVERA, MERLO J., ESCUDERO M., BOTELIA LLUSIA

Action of several synthetic steroïds on the human ovary
Amer. J. obst. gynec. 1968, 101, 665

43 - SHEARMAN R.P.

Investigation and treatment of amenorrhea developing after treatment with oral contraceptives
Lancet 1968, 1, 325

44 - SIMON

Précis de contraception
Masson

45 - SHANKLIN

Histologic dating of the endometrium
The journal of reproductive medecine, 1969, 3, n°4, 179-200

46 - SHEARMAN R.P.

Amenorrhea after treatment with oral contraceptives
Lancet 1966, 2, 1110-1111

47 - SHEARMAN R.P.

table ronde : the investigations and treatments of amenorrhea developing after treatment with oral contraceptives
Int. J. Fertility 1968, 13, 321-325

48 - SPELLACY W.N.

Prolonged amenorrhea following the use of oral contraceptives
Southern Med. J. 1968, 61, 542-544

49 - STEPTOHE P.C.

Long term administration of the pill
Brit. Med. J. 1968, 1, 836

50 - VOEGELI H., OBRADOVIC A., RIOTTON G.

Evolution clinique et aspect histologique de l'endomètre pendant et après la fin du traitement chez 5 patientes rendues aménorrhéiques par la contraception hormonale
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst. Franc. 1970, 22 (3), 286-287

51 - WEBER W

Zur funktionnellen morphologie des menschlichen ovariums nach absetzen von Ostrogen gestagen-konbinations praparaten
Geburtsh U. Fravenheilk 1968, 29, 149

52 - WIEDG, DAVIS Ed., FRANK R., SEGAL P., MEIER P., ROSENTHAL E.

Statistical evaluation of the effect of hormonal contraceptives on the cytologic smear pattern.

53 - WHITELAW M.J., NOLA V.F., KALMAN C.F.

Amenorrhea following oral contraception
JAMA 1966, 195, 780-782

54 - YANEVA Y., ROZEMBAUM H.

Endomètre et inhibiteurs de l'ovulation
Colloguq de la Soc. Nat. pour l'étude de la Stéril et la Fécond.
Netter rapp. Masson 1970

55 - ZUSIMAN W.Z., FORBES D.A., CARPENTER R.J.

Ovarien morphology following cyclic norethindrone mestranol therapy
Amer. J. Obstet. gynec. 1967, 99, 99

55 bis - VOKAER

Mecanisme d'action intra cellulaire des Hormones
Masson 1970

56 - BEREZIN D. et al

Longstanding amenorrhea following administration of an ovulation inhibitor (Article en suédois). Lakartidningen 1969, 66, 65-69

57 - BERGE B.S.

Changes of the ovarian and uterine blood vessels following administration of progestational substances
Arch. gynaek. 1969, 207, 52-53

58 - BERGSJO P.

Ovarian morphology during and after use of oral contraceptives
(article en Norvégien) T. Norsk laegeforen 1969, 89, 1911

59 - DUARTE CONTRERAS et al.

Endometrium of the free cycle after long term administration of ovulastatic therapy
Rev. Colombia Obstet gynec. 1968, 19, 235-245

60 - GIROTTI M.

Ovarian function after treatmen with the so-called antiovulatory hormones
Riv. Hal. gynec. 1968, 52, 3-20 (Q94 ref.)

61 - LIBMAN N.M.

Liver function in women with amenorrhea, before and after treatment with sex hormones
(Article en Russe) Pediat. Akush Ginek 1968, 5, 46-49

62 - MAQUEO TOPETE M. et al.

Morphology of the human endometrium following the discontinuation of treatment with synthetic progestagens
Gas. Med. Mex. 1968, 98, 754-765

63 - PLATE W.P.

Menstruation disorders following use of oral contraceptives
(article en Hollandais) Nederl. T. Geneesk 1968, 112,2020-2021

64 - REYNIAK J.V. et al

Histologic and biochemical studies of amenorrhea following oral contraception (article en Polonais)
Surg Forum 1969, 20, 414-415

oOo